

药品注册核查工作程序 (试行)

第一章 总 则

第一条 为规范药品注册核查（以下简称注册核查）工作行为，加强注册核查与审评工作的衔接，保证注册核查工作质量和效率，根据《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》，制定本程序。

第二条 国家药品监督管理局组织的在境内开展的药品研制、生产现场注册核查适用本程序。国家药品监督管理局食品药品审核查验中心（以下简称核查中心）组织实施注册核查工作。

第三条 注册核查是由国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称药品审评中心）启动，为核实药品注册申报资料的真实性、一致性以及药品上市商业化生产条件，检查药品研制的合规性、数据可靠性等，围绕相关注册申请事项申报资料中涉及的研制和生产情况，对研制现场和生产现场开展的核查活动，以及必要时对药品注册申请所涉及的化学原料药、中药材、中药饮片和提取物、辅料及直接接触药品的包装材料和容器生产企业、供应商或者其他受托机构开展的延伸检查活动。

注册核查分为药品注册研制现场核查（以下简称研制现场核查）和药品注册生产现场核查（以下简称生产现场核查）。

第四条 研制现场核查是通过药品研制合规性、数据可靠性进行检查，对药品注册申请的研制情况进行核实，对原始记录和数据进行审查，确认申报资料真实性、一致性的过程。研制现场核查包括药学研制现场核查、药理毒理学研究现场核查和药物临床试验现场核查等。

药学研制现场核查主要是对药学研制情况，包括药学处方与工艺研究、样品试制、质量控制研究及稳定性研究等研制工作的原始数据、记录和现场进行的核查。

药理毒理学研究现场核查主要是对药理毒理学研究情况，包括药理和（或）毒理研究的条件、方案执行情况、数据记录和结果报告等方面进行的核查。

药物临床试验现场核查主要是核对注册申报资料与临床试验的原始记录和文件，评价试验实施、数据记录和结果报告是否符合试验方案和药物临床试验相关法规，同时关注受试者保护。必要时可对临床试验用药物进行抽查检验。

第五条 生产现场核查是对药品注册申请的商业规模生产工艺验证、样品生产过程等进行核实，对其是否与申报的或者核定的原辅料及包装材料来源、处方、生产工艺、检验方法和质量标准、稳定性研究等相符合，相关商业规模生产过程的数据可靠性以及是否具备商业化生产条件进行确认的过程。

第六条 药品注册申请人（以下简称申请人）应当保证研制和注册活动全过程信息真实、准确、完整和可追溯，提出药品上市许可申请还应当提供真实、充分、可靠的数据资

料和样品，具备药品上市商业化生产条件。申请人和被核查单位应当配合注册核查工作。

第七条 检查员依法对被核查单位相关品种注册研制、生产的情况进行核查。

检查员应当严格遵守国家法律法规和工作纪律，与申请人和被核查单位不存在利益冲突，核查期间认真履行职责，公正廉洁地从事注册核查工作。对申请人和被核查单位提供的资料、信息负保密责任。

第二章 注册核查基本要求

第八条 注册核查遵循公开、公平、公正的原则，以临床价值或者问题为导向，促进药物的研发和上市。

第九条 核查中心与药品审评、药品检验等机构建立注册核查与审评、注册检验的工作衔接机制，并加强沟通和交流，共同协调、研究和解决注册核查工作中出现的问题。

注册核查组织实施期间，核查中心可与药品审评中心就核查对象、核查内容和核查关注点进行沟通和调整。特殊情况下，基于风险评估分析，核查中心可向药品审评中心提出是否进行现场核查的意见。

第十条 核查中心建立注册核查相关质量管理体系，制定注册核查的标准操作程序及相应的《药品注册核查要点与判定原则》，加强检查员队伍建设，建立注册核查检查员库，规范注册核查有关工作。

第十一条 核查中心根据药品审评中心启动的核查任务

开展药品注册核查，结合品种特性、被核查单位特点和风险、药品审评中心提出的是否启动动态生产现场核查要求及核查关注点内容等因素，明确核查内容，可采用实地核查或者资料核查的形式开展工作。通常针对品种商业化生产条件进行生产现场核查，必要时，现场核查期间可根据注册工作需要开展动态核查。

有因检查一般围绕检查启动的原因开展。

核查中心可根据工作需要，要求申请人在核查前向核查中心提交有关资料，用于研究和确定核查组织的模式和方法。

第十二条 对于省、自治区、直辖市药品监督管理部门确定需要在生产现场核查期间开展上市前药品生产质量管理规范符合性检查的，核查中心协调相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门与生产现场核查同步实施。

第十三条 核查报告、核查结果仅针对该注册申请该次核查范围和内容，不覆盖该注册申请全部注册申报资料和相关研制行为的评价。

第十四条 特别审批程序、优先审评审批程序的品种，予以优先安排注册核查。

第十五条 核查中心向申请人公开注册核查进程，提供可查询的注册核查工作进度和结论等信息。

核查中心向申请人和被核查单位所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门反馈注册核查发现的问题。

第十六条 注册核查前，申请人可就重大事项与核查中心进行沟通交流。注册核查期间，核查中心可根据工作需要，

与申请人进行沟通交流。

第十七条 核查中心根据工作需要建立专家咨询制度，在注册核查过程中就重大疑难问题听取专家意见。

第十八条 核查中心基于国家药品监督管理局药品品种档案和机构档案等信息，探索建立基于风险的注册核查模式；基于信息化管理手段的发展，探索应用非现场的核查方式；持续完善核查相关技术指导原则体系。

第三章 注册核查基本程序

第一节 核查任务的接收

第十九条 核查中心对药品审评中心启动的注册核查任务确认后接收，核对注册核查任务及所附注册核查用资料。

对于核查对象明确、核查启动结论明确、核查关注点（如有）清晰、与核查关注点相关的资料齐全完整的，予以接收。

对于不符合注册核查任务接收条件的，由药品审评中心进行完善，符合接收条件后，予以接收。

第二十条 对于接收的注册核查任务，核查中心原则上按照任务接收的时间顺序分别建立药理毒理学研究、药物临床试验、药学研制、生产现场核查序列，统筹安排现场核查。

核查中心接收的核查任务通过核查中心网站告知申请人，有因检查可不提前告知申请人。

第二十一条 进行生产现场核查的品种，申请人应当在规定时限内，进行生产现场核查确认，向核查中心报送药品

注册生产现场核查确认表，明确可接受生产现场核查的情况；需要进行动态生产现场核查的，还需确认在规定时限内的生产安排。

商业规模生产工艺验证批次和必要的现场核查动态生产批次，应当在拟定的商业化生产线上按照药品生产质量管理规范的要求组织生产；其批量原则上应当与拟定的商业化生产批量一致。

第二节 核查计划的制定

第二十二条 核查中心根据《药品注册核查要点与判定原则》，基于风险原则，并结合药品审评中心提出的核查对象和核查关注点（如有），确定核查地点，结合核查资源等，制定核查计划。

第二十三条 核查中心在注册核查时限内，组织实施注册核查工作，确定核查时间，通知申请人和被核查单位接受注册核查。需要进行动态生产现场核查的，结合申请人动态生产安排确定生产现场核查时间。

第二十四条 核查组应当由2名以上具备药品检查员资格的人员组成，实行组长负责制。根据核查品种的具体情况，可有相关领域专家参与注册核查。对药品审评中心启动的有因检查，药品审评中心原则上应当派员参加。

参加注册核查的人员应当签署无利益冲突声明、检查员承诺书；所从事的注册核查活动与其可能发生利益冲突的，应当主动提出回避。

第二十五条 被核查单位所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门选派1名药品监督管理人员作为观察员协助注册核查工作，负责将注册核查发现的问题等转送给省、自治区、直辖市药品监督管理部门。

第三节 现场核查的实施

第二十六条 核查中心实施注册核查前，根据《药品注册核查要点与判定原则》，基于风险原则，并结合药品审评中心提出的核查对象和核查关注点（如有），制定核查方案。核查方案内容包括：被核查单位基本情况、核查品种、核查目的、核查依据、现场核查时间、核查内容、核查组成员等。

第二十七条 申请人应当协调与药品研制、生产、注册申请相关单位及所涉及的化学原料药、中药材、中药饮片和提取物、辅料及直接接触药品的包装材料和容器生产企业、供应商或者其他受托机构按要求接受现场核查，必要时协调组织部分核查相关人员和材料到指定地点接受核查。

被核查单位应当配合核查组工作，开放相关场地，及时提供核查所需的文件、记录、电子数据等，如实回答核查组的询问，保证所提供的资料真实。

第二十八条 在注册核查工作中，核查组有权对申请人和被核查单位、人员、设施设备、管理要求等进行核查，进入研制、生产及其他核查相关场地，调阅相关资料，询问相关人员。

对于注册核查发现的问题，核查组有权根据实际情况采

取包括但不限于复印、拍照、摄像等方法收集相关证明性材料。

第二十九条 现场核查开始时，核查组应当主持召开首次会议，向申请人和被核查单位出示授权证明文件，通报核查人员组成、核查目的和范围，声明检查注意事项及检查纪律等，告知被核查单位的权利和义务。

被核查单位应当向核查组介绍核查品种在本单位开展的研究、生产等情况，明确核查现场负责人。

第三十条 核查组应当按照核查方案的要求，根据核查要点，实施现场核查，详细记录核查时间、地点、核查内容、发现的问题。必要时，核查组可以根据现场核查的情况，基于风险原则，调整核查实施方案。对于延长或者缩短核查时间、增加或者减少核查对象等调整情况，需报核查中心批准后执行。

第三十一条 有因检查需要由核查组抽取样品进行检验的，核查组按照药品抽样的有关要求，抽取样品并封样；抽取的样品按要求送交药品检验机构进行样品检验。

现场核查过程中认为有必要进行样品检验的，经报核查中心同意后，核查组按照药品抽样的有关要求，抽取样品并封样，抽样情况应当在核查报告中描述；样品按要求送交药品检验机构进行样品检验。

第三十二条 核查组发现申请人或被核查单位存在影响药品研发生产安全或者涉嫌违法等情形的，应当立即报告核查中心。

核查组发现申请人或被核查单位存在影响药品研发生产安全情形的，还应当告知申请人或被核查单位及时采取必要措施控制风险。对发现涉嫌违法的，核查组应当详细记录检查情况，对发现的问题应当进行书面记录，并根据实际情况采取收集或者复印相关文件资料、拍摄相关设施设备及物料等实物和现场情况、采集实物或电子证据，以及询问有关人员并形成询问记录等多种方式，按相关证据规则要求及时固定证据性材料。

观察员应当立即将有关情况报告省级药品监督管理部门依法采取相应措施。

第三十三条 核查中心组织研判后认为确实存在重大风险需要由国家药品监督管理局采取措施的，应当立即向国家药品监督管理局报告并提出处理建议，相关情况抄送药品审评中心。

第四节 核查报告的撰写

第三十四条 核查组应当对现场核查情况进行讨论汇总，提出现场核查综合评定意见，并依据核查结果判定原则，作出现场核查结论，撰写形成现场核查报告和现场核查问题表。

现场核查报告应当对现场核查过程与结果进行描述，具备准确性、公正性、完整性和逻辑性等基本要素，并附所需的支持性证明材料。现场核查问题表应当包括现场核查发现的问题或者缺陷。

第三十五条 现场核查结束前，核查组应当主持召开末

次会议，向被核查单位和（或）申请人反馈现场核查情况，通报现场核查发现的问题。

被核查单位应当对核查组反馈的情况进行确认，有异议的，可提出不同意见、作出解释和说明。核查组应当就此予以进一步核实，并结合核实情况对现场核查报告、现场核查问题表相关内容进行必要调整。

现场核查报告应当由核查组全体成员、观察员签名。

现场核查问题表应当由核查组全体成员、观察员、被核查单位负责人签名，并加盖被核查单位公章。

被核查单位拒绝签字盖章的，核查组应当在现场核查报告中予以注明。被核查单位应当就拒绝签字盖章情况另行书面说明，由被核查单位负责人签字，并加盖被核查单位公章交核查组。

现场核查结束后，核查组应当将支持性证明材料、证据性材料以外其他材料退还被核查单位或者删除。现场核查问题表送被核查单位和申请人。

第三十六条 核查组应当按照要求在规定时限内，将现场核查报告、现场核查问题表及相关材料报送核查中心。

现场核查问题表及相关材料交观察员送相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门。

第五节 核查报告的审核

第三十七条 核查中心应当根据核查结果判定原则，对现场核查报告进行审核。

综合考虑品种类别、发现问题的性质、严重程度，认为能够按照核查结果判定原则对核查结论进行明确判定的，直接作出核查审核结论。

认为现场核查发现的问题影响核查结论判定的，核查中心应当书面要求申请人于20日内对相关问题进行反馈，如涉及问题仅需进行解释说明的，书面要求申请人于5日内提交材料。核查中心对反馈及解释说明进行审核后，作出核查审核结论。申请人逾期未予反馈提交的，核查中心基于已有注册核查情况作出核查审核结论。

对于各类现场核查分别涉及多个核查对象和场地的，核查中心应当综合对所涉及所有核查对象和场地的现场核查情况，作出最终核查审核结论。

必要时，核查中心可组织赴现场核实。

第三十八条 对于复杂或者有争议的问题，核查中心可召开注册核查专家会审会，听取核查、审评、检验等方面的专家意见。核查中心应当综合专家意见作出核查审核结论。

第六节 核查结果的处置

第三十九条 核查中心将核查审核结论告知申请人。

第四十条 核查中心将现场核查报告和核查审核结论等材料按要求在规定时限内，送交药品审评中心。

第四十一条 根据观察员报送的现场核查问题及相关材料，省、自治区、直辖市药品监督管理部门依日常监管职责对被核查单位的现场核查发现问题整改情况进行审核确认，

必要时进行跟踪检查，并将审核结果及时告知药品审评中心。

第四十二条 对药物临床试验现场核查发现影响受试者安全、权益或临床试验数据质量的管理体系方面问题的，省、自治区、直辖市药品监督管理部门还应当将整改情况审核确认结果以及处理情况报告核查中心。对整改不到位、需国家药品监督管理局采取进一步措施的，核查中心可提出处理建议报国家药品监督管理局。

第四十三条 对核查发现申请人、被核查单位及其直接责任人提供虚假的证明、数据、资料、样品以及不符合相关质量管理规范要求等违法违规行为的，由省级以上药品监督管理部门按程序依《中华人民共和国药品管理法》等有关规定处理。

第四十四条 注册核查发现的申请人和（或）被核查单位的问题，作为核查中心后续判断注册核查风险、确定核查组织模式和方法及核查地点的重要依据，也作为药品审评中心后续启动注册核查合规因素划分的依据。

第七节 时限要求

第四十五条 药品审评中心在药品注册申请受理后40日内通知核查中心和申请人进行注册核查，核查中心原则上在审评时限届满40日前完成注册核查并反馈药品审评中心。

注册核查工作时限原则上为120日。

申请人应当在收到药品审评中心核查告知之日起80日内接受注册核查；进行生产现场核查的，申请人应当在收到

药品审评中心生产现场核查相关告知之日起20日内，向核查中心确认生产现场核查事项。

第四十六条 纳入优先审评审批程序的，药品审评中心在药品注册申请受理后25日内通知核查中心和申请人进行注册核查，核查中心原则上在审评时限届满25日前完成注册核查并反馈药品审评中心。

纳入优先审评审批程序的，注册核查工作时限为80日。

纳入优先审评审批程序的，申请人应当在收到药品审评中心核查告知之日起60日内接受注册核查；进行生产现场核查的，申请人应当在收到药品审评中心相关告知之日起15日内，向核查中心确认生产现场核查事项。

第四十七条 核查中心于现场核查前5日通知申请人和被核查单位；有因检查可不提前通知申请人和被核查单位。

第四十八条 核查组应当在现场核查结束之日起5日内，将现场核查报告及相关资料报送核查中心。

第四十九条 核查中心在现场核查结束之日起40日内、纳入优先审评审批程序的在现场核查结束之日起20日内，完成核查报告审核，作出审核结论，并将注册核查情况和核查结果反馈药品审评中心。

第五十条 核查过程中抽取的样品，应当在抽样之日起10日内，送达指定药品检验机构。

第五十一条 申请人现场核查后进行的必要反馈或者提交解释说明、申请人因不可抗力原因延迟现场核查、召开专家咨询会等时间，不计入时限。相关情况影响注册核查时限

的，核查中心应当通知药品审评中心。

第五十二条 对于因品种特性或者注册核查工作遇到特殊情况，确需延长时限的，书面告知申请人延长时限，并通知药品审评中心，必要时通知其他相关专业技术机构。延长时限不超过原时限的二分之一。

第八节 特殊情形的处理

第五十三条 药品审评中心在规定时限内通知申请人进行注册核查后，原则上出现以下情形的，核查中心终止相关注册核查任务，说明原因及依据后告知药品审评中心。

（一）除自然灾害、政府行为等不可抗力的正当理由外，申请人未在规定时限内进行生产现场核查确认，或者不能在规定时限内接受现场核查的；

（二）申请人和生产企业尚未取得相应药品生产许可证，或者品种尚未完成商业规模生产工艺验证的；

（三）尚未完成注册核查的品种，药品审评中心告知终止注册程序或者不予批准的；

（四）其他需要终止注册核查的。

第五十四条 申请人和（或）被核查单位存在拒绝、阻碍、限制核查，不配合提供必要证明性材料等情形，或者存在主观故意导致核查无法完成的，核查结果直接判定为不通过。

第五十五条 申请人或被核查单位认为核查人员与所从事的核查事项存在利益冲突的，可在现场核查首次会议结束

前向核查中心提出回避要求及相关理由。经核查中心确认属于需要回避情形的，相关人员应当予以回避。

申请人或被核查单位对现场核查程序、核查发现的问题等有不同意见的，可在核查结束之日起5日内向核查中心提出异议。

核查中心应当对提出的异议情况进行调查或研究，并结合调查研究情况作出核查审核结论。

第四章 附 则

第五十六条 对于境外场地进行的注册核查，核查中心结合《药品医疗器械境外核查管理规定》等相关要求组织实施。

第五十七条 本程序所指的抽样是指药品监督管理部门在注册核查过程中进行的取样、封样和通知检验。

第五十八条 本程序所述时限均以工作日计算。

第五十九条 本程序由核查中心负责解释。

第六十条 本程序自 2022 年 1 月 1 日起施行。